

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2003-505565

(P2003-505565A)

(43) 公表日 平成15年2月12日 (2003.2.12)

(51) Int.Cl. ⁷	識別記号	F I	テーマト* (参考)
C 0 8 L 5/00		C 0 8 L 5/00	4 C 0 7 6
A 6 1 J 3/07		A 6 1 J 3/07	D 4 F 0 7 1
			F 4 J 0 0 2
A 6 1 K 9/48		A 6 1 K 9/48	
47/02		47/02	

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 28 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2001-512784(P2001-512784)
 (86) (22) 出願日 平成12年7月18日 (2000.7.18)
 (85) 翻訳文提出日 平成14年1月15日 (2002.1.15)
 (86) 国際出願番号 P C T / E P 0 0 / 0 6 8 4 3
 (87) 国際公開番号 W O 0 1 / 0 0 7 5 0 7
 (87) 国際公開日 平成13年2月1日 (2001.2.1)
 (31) 優先権主張番号 9 9 4 0 1 8 4 9 . 7
 (32) 優先日 平成11年7月22日 (1999.7.22)
 (33) 優先権主張国 欧州特許庁 (E P)
 (31) 優先権主張番号 0 0 4 0 1 3 3 3 . 0
 (32) 優先日 平成12年5月16日 (2000.5.16)
 (33) 優先権主張国 欧州特許庁 (E P)

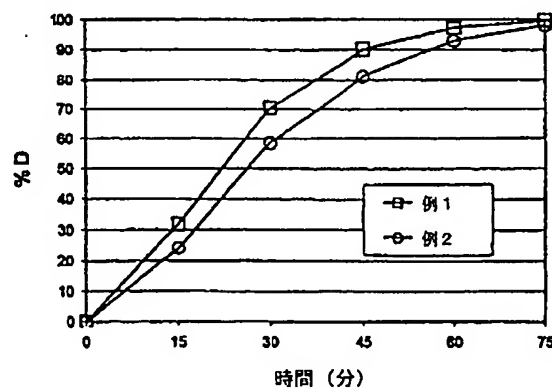
(71) 出願人 ワーナー・ランバート・カンパニー
 WARNER LAMBERT COMP
 ANY
 アメリカ合衆国ニュージャージー州
 07950, モーリス・ブレインズ, テーバ
 ー・ロード 201
 (72) 発明者 スコット, ロバート
 ベルギー国, ベー-9100 シント-ニクラ
 ース、ブス 4、ケーニギン・エリサベ
 トブレイン 26
 (74) 代理人 弁理士 津国 肇 (外1名)

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 ブラン膜組成物

(57) 【要約】

本発明は、薬学、獣医学、食品、化粧品又は他の製品、たとえば食品、アスピックもしくはゼリーを包むための膜、好ましくはブレドース配合物、たとえばソフト又はハードカプセルで使用するための、ブラン及び硬化系に基づく組成物に関する。本組成物は、好ましくは、界面活性剤をさらに含有する。本発明組成物の水性溶液を使用することにより、ハードブランカプセルが、従来の浸漬成形法により、従来のゼラチンカプセルと同じ処理条件範囲で製造される。



【特許請求の範囲】

【請求項1】 プルラン及び硬化系を含む膜形成組成物。

【請求項2】 前記硬化系がカチオンをさらに含む、請求項1記載の膜形成組成物。

【請求項3】 前記カチオンが、好ましくは、 K^+ 、 Na^+ 、 Li^+ 、 NH_4^+ 、 Ca^{++} 及び Mg^{++} を含む群から選択される、請求項2記載の膜形成組成物。

【請求項4】 前記硬化系が少なくとも1種の金属イオン封鎖剤をさらに含む、請求項1又は2記載の膜形成組成物。

【請求項5】 前記少なくとも1種の金属イオン封鎖剤が、エチレンジアミン四酢酸、酢酸、ホウ酸、クエン酸、エドト酸、グルコン酸、乳酸、リン酸、酒石酸又はそれらの塩、メタホスファート、ジヒドロキシエチルグリシン、レシチン又は β -シクロデキストリンを含む群から選択される、請求項4記載の膜形成組成物。

【請求項6】 前記硬化系がヒドロコロイドを含む、請求項1～5のいずれか1項記載の膜形成組成物。

【請求項7】 前記硬化系のヒドロコロイドが多糖類から選択される、請求項6記載の膜形成組成物。

【請求項8】 前記硬化系のヒドロコロイドが細胞外多糖類から選択される、請求項6又は7記載の膜形成組成物。

【請求項9】 プルランの含量が85重量%～95重量%であり、水の含量が5重量%～15重量%である、請求項1～8のいずれか1項記載の膜形成組成物。

【請求項10】 前記カチオンの含量が5重量%未満、好ましくは0.01重量%～3重量%、より好ましくは0.5重量%～2重量%である、請求項1～9のいずれか1項記載の膜形成組成物。

【請求項11】 前記金属イオン封鎖剤の含量が5重量%未満、好ましくは0.01重量%～3重量%、より好ましくは0.5重量%～2重量%である、請求項1～10のいずれか1項記載の膜形成組成物。

【請求項12】 前記硬化系のヒドロコロイドが、アルギン酸塩、寒天ゴム

、グアーゴム、ロカストビーンゴム（カロブ）、カラゲナン、タラゴム、アラビアゴム、ガッチゴム、カヤグランディフォリアゴム、トラガカントゴム、カラヤゴム、ペクチン、アラビアン（アラバン）、キサンタン、ゲラン、デンプン、コンニャクマンナン、ガラクトマンナン又はフノランを含む群から選択される、請求項6～11のいずれか1項記載の膜形成組成物。

【請求項13】 前記硬化系のヒドロコロイドが、キサンタン、アセタン、ゲラン、ウェラン、ラムサン、フルセラン、スクシノグリカン、スクレログリカン、ジゾフィラン、タマリンドゴム、カードラン、又はデキストランを含む群から選択される、請求項6～11のいずれか1項記載の膜形成組成物。

【請求項14】 前記硬化系のヒドロコロイドが、ゲランゴム又は κ -カラゲナンから選択される、請求項6～11のいずれか1項記載の膜形成組成物。

【請求項15】 可塑剤及び／又は着香料をさらに含む、請求項1～14のいずれか1項記載の膜形成組成物。

【請求項16】 組成物の重量に基づいて約0%～10%の範囲の着色剤をさらに含む、請求項1～15のいずれか1項記載の膜形成組成物。

【請求項17】 前記着色剤又は着色剤の混合物が、アゾ染料、キノフタロン染料、トリフェニルメタン染料、キサンテン染料又はインジゴイド染料、鉄酸化物もしくは鉄水酸化物、二酸化チタン又は天然染料を含む群から選択される、請求項16記載の膜形成組成物。

【請求項18】 前記着色剤又は着色剤の混合物が、パテントブルーV、アシッドブリリアントグリーンBS、レッド2G、アゾルピン、ボンソー4R、アマラント、D+Cレッド33、D+Cレッド22、D+Cレッド26、D+Cレッド28、D+Cイエロー10、イエロー2G、FD+Cイエロー5、FD+Cイエロー6、FD+Cレッド3、FD+Cレッド40、FD+Cブルー1、FD+Cブルー2、FD+Cグリーン3又はブリリアントブラックBNを含む群から選択される、請求項17記載の膜形成組成物。

【請求項19】 前記着色剤又は着色剤の混合物が、カーボンブラック、酸化鉄ブラック、酸化鉄レッド、酸化鉄イエロー、二酸化チタン、リボフラビン、カロテン、アントシアニン、ウコン、コチニール抽出物、クロロフィリン、カン

タキサンチン、カラメル又はベタニンを含む群から選択される、請求項 1 6 記載の膜形成組成物。

【請求項 2 0】 1 種以上の界面活性剤を含む、請求項 1 ～ 1 9 のいずれか 1 項記載の膜形成組成物。

【請求項 2 1】 前記界面活性剤が、ナトリウムラウリルスルファート (SLS)、ジオクチルナトリウムスルホスクシナート (DSS)、ベンザルコニウムクロリド、ベンゼトニウムクロリド、セトリミド (トリメチルテトラデシルアンモニウムブロミド)、脂肪酸糖エステル、グリセリルモノオレアート、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、ポリビニルアルコール、ジメチルポリシロキサン、ソルビタンエステル又はレシチンを含む群から選択される、請求項 2 0 記載の膜形成組成物。

【請求項 2 2】 界面活性剤の含量が、プルランの量に対して 0. 0 1 ～ 3 重量%である、請求項 2 0 又は 2 1 記載の膜形成組成物。

【請求項 2 3】 請求項 1 ～ 2 2 のいずれか 1 項記載の膜形成組成物から製造される、農薬、種子、ハーブ、食品、染料、医薬品又は着香料の単位剤形用容器。

【請求項 2 4】 カプセル、好ましくは医薬品カプセルである、請求項 2 3 記載の容器。

【請求項 2 5】 コーティングを含む、請求項 2 3 又は 2 4 記載の容器。

【請求項 2 6】 前記コーティングが、セルロースアセタートフタラート、ポリビニルアセタートフタラート、メタクリル酸ゼラチン、ヒプロメロースフタラート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタラート、ヒドロキシアルキルメチルセルロースフタラート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセタートスクシナート又はそれらの混合物を含む群から選択される、請求項 2 5 記載の容器。

【請求項 2 7】 前記コーティングが界面活性剤である、請求項 2 5 記載の容器。

【請求項 2 8】 前記コーティングが 0. 5 ～ 1 0 0 ミクロンの範囲にある、請求項 2 7 記載の容器。

【請求項 2 9】 前記界面活性剤が、ナトリウムラウリルスルファート (SLS)、ジオクチルナトリウムスルホスクシナート (DSS)、ベンザルコニウムクロリド、ベンゼトニウムクロリド、セトリミド (トリメチルテトラデシルアンモニウムブロミド)、脂肪酸糖エステル、グリセリルモノオレアート、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、ポリビニルアルコール、ジメチルポリシロキサン、ソルビタンエステル又はレシチンを含む群から選択される、請求項 2 7 又は 2 8 記載の容器。

【請求項 3 0】 請求項 1 ～ 2 1 のいずれか 1 項記載の膜形成組成物に封入されたカプレット。

【請求項 3 1】 カプセルを形成する 2 個の半部分を含み、請求項 1 ～ 2 2 のいずれか 1 項記載の組成物の一つ以上の層でシールされている容器。

【請求項 3 2】 前記カプセル半部分が液体融着法によってシールされている、請求項 3 1 記載の容器。

【請求項 3 3】 前記カプセルが、請求項 2 3 ～ 2 5 のいずれか 1 項記載の容器である、請求項 3 0 又は 3 2 記載の容器。

【請求項 3 4】 前記容器に充填された生成物が、低温、たとえば室温で放出可能である、請求項 2 3 ～ 3 3 のいずれか 1 項記載の容器。

【請求項 3 5】 カプセルを製造するための、請求項 1 ～ 2 2 のいずれか 1 項記載の膜形成組成物の水性溶液。

【請求項 3 6】 プルランを水性溶液の 1 0 ～ 6 0 重量%、好ましくは 1 5 ～ 4 0 重量%の量で含む、請求項 3 5 記載の水性溶液。

【請求項 3 7】 硬化剤を水性溶液の 0. 0 1 ～ 5 重量%、好ましくは 0. 0 3 ～ 1. 0 重量%の量で含む、請求項 3 5 又は 3 6 記載の水性溶液。

【請求項 3 8】 カチオンを水性溶液の 3 重量%未満、好ましくは 0. 0 1 ～ 1 重量%の量でさらに含む、請求項 3 5 ～ 3 7 のいずれか 1 項記載の水性溶液。

【請求項 3 9】 金属イオン封鎖剤を水性溶液の 3 重量%未満、好ましくは 0. 0 1 ～ 1 重量%の量でさらに含む、請求項 3 5 ～ 3 8 のいずれか 1 項記載の水性溶液。

【請求項 4 0】 浸漬成形法でハードカプセルを製造するための、請求項 3 5 ～ 3 9 のいずれか 1 項記載の水性溶液の使用。

【請求項 4 1】 従来ハードゼラチンカプセル工程パラメータ及び装置を使用する浸漬成形法における、請求項 3 5 ～ 3 9 のいずれか 1 項記載のプルラン水性溶液からのハードカプセルの製造。

【発明の詳細な説明】

【0001】

本発明は、医薬品、獣医薬品、食品、化粧品又は他の製品、たとえば食品、アスピックもしくはゼリーを包むためのフィルムに使用するための、好ましくはソフト又はハードカプセルのようなプレドース配合物のためのプルラン組成物に関する。

【0002】

従来のハードカプセルは、浸漬成形法によってゼラチンで製造される。浸漬成形法は、熱いゼラチン溶液の、冷却による硬化能力に基づく。医薬品カプセルの工業的製造の場合、ゼラチンは、そのゲル化性、膜形成性及び界面活性のおかげで、非常に好ましい。浸漬成形法によるハードゼラチンカプセルの製造は、そのゲル化能力及び膜形成能力を最大限に利用する。典型的な浸漬成形法は、熱いゼラチン溶液にモールドピンを浸漬する工程と、そのピンをゼラチン溶液から取り出す工程と、ピンに付着したゼラチン溶液を冷却によって硬化させる工程と、そのようにして形成したシェルを乾燥させ、ピンから剥ぎ取る工程とを含む。浸漬後のモールドピン上の溶液の硬化が、均一な厚みのカプセルシェルを得るために決定的な工程である。

【0003】

工業用の全自動ハードゼラチンカプセル製造機では、処理は、熱いゼラチン溶液にモールドピンを浸漬することと、そのピンを溶液から取り出すことと、ピンを上下にひっくり返すことと、ピンに付着したゼラチン溶液（ゲル）を乾燥させることと、カプセルシェルを剥ぎ取ることと、最後にキャップ及び本体を切断し、プレジョイントすることとからなる。浸漬後の浸漬ピン上のゼラチン溶液の即座の硬化が、処理における肝要な工程である。そうでなければ、ゼラチン溶液は流れ落ち、頂部の厚みが非常に薄くなり、高品質のカプセルを製造することはできないであろう。

【0004】

ゼラチン以外の材料、特に改質セルロースでカプセルを製造する試みがなされてきた。工業的に成功した例は、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMC）

C) でできたカプセルである。

【 0 0 0 5 】

プルランは、デンプンシロップ上で特定の酵母を増殖させることによって細胞外的に製造される粘ちような天然の多糖類である。プルランは、良好な膜形成性及び特に低い酸素透過性を有する。その存在は1938年にはじめて報告された。Hayashibara社が1976年に工業生産を開始した。

【 0 0 0 6 】

成形品、食用膜及びコーティングにおけるプルランの使用に関して数多くの特許がある。

【 0 0 0 7 】

US 4, 623, 394は、含水条件下で制御された崩壊性を示す成形品を記載している。成形品の組成は、本質的にプルランとヘテロマンナンとの組み合わせからなり、ヘテロマンナンの量が、乾燥した固体物に基づいて、プルランの1～100%である。

【 0 0 0 8 】

JP 5-65222-Aは、中に詰め込まれた酸化されやすい物質を安定化させることができ、易溶性を示し、打ち抜き製造法にも耐えることができるソフトカプセルを記載している。ソフトカプセルは、カプセル膜基材、たとえばゼラチン、寒天又はカラゲナンをプルランと配合することによって得られる。

【 0 0 0 9 】

FR 2, 147, 112及びGB 1, 374, 199に対応するUS 3, 784, 390-Aは、プルランと、アミロース、ポリビニルアルコール及びゼラチンからなる群の少なくとも一員との特定の混合物を、圧縮成形もしくは高温での押し出し又はその水性溶液からの水の蒸発によって成形して、成形物、たとえば膜又はコーティングを形成することができることを開示している。プルランの貴重な性質を十分に保持するためには、混合物は、混合物中のプルランの重量に基づいて、アミロース120%超、ポリビニルアルコール100%及び又はゼラチン150%を含むべきではない。

【 0 0 1 0 】

US 4, 562, 020は、グルカン水性溶液をコロナ処理した耐熱性プラスチックエンドレスベルトの表面に流し込むことと、加熱しながらグルカン溶液をその上で乾燥させることと、得られた自立性グルカン膜を剥離させることとを含む、自立性のグルカン膜を製造するための連続法を開示している。適当なグルカンは、マルトトリオース繰り返し単位から実質的になるもの、たとえばプルラン又はエルシナンである。

【0011】

JP-60084215-A2は、固形薬剤に対する改善された付着性を有する固形医薬品のための膜コーティング組成物を開示している。この膜は、膜コーティング基材、たとえばメチルセルロースをプルランに組み込むことによって得られる。

【0012】

JP-2000205-A2は、ソフトカプセルのための香料含有コーティングを開示している。コーティングは、多価アルコール溶液を、油状香料及び界面活性剤、たとえば高いHLBを有する糖エステルを含有するプルラン溶液に加えることによって得られる。

【0013】

US 2, 949, 397は、微粉碎されたミネラル充填粒子を、マンノガラクトタン及びグルコガラクトタンからなる群より選択される置換マンナンの形態の植物粘液の水性コロイド分散系でコーティングする工程を含む、ミネラル充填紙の製造方法を記載している。

【0014】

US 3, 871, 892は、適当な溶媒及び／又は触媒の存在下でのプルランと脂肪族もしくは芳香族脂肪酸又はそれらの誘導体との反応による、プルランエステルの調製を記載している。プルランエステルは、圧縮成形もしくは高温での押し出し又はその溶液からの溶媒の蒸発によって成形して、成形物、たとえば膜又はコーティングを形成することができる。

【0015】

US 3, 873, 333は、プルランエステル及び又はエーテルを水又は水と

アセトンとの混合物中に溶媒の5%～40%の量で均一に溶解又は分散させることによって調製される接着剤又はペーストを開示している。

【0016】

US 3, 932, 192は、プルラン及び顔料を含む紙コーティング材料を記載している。

【0017】

US 4, 257, 816は、市販のゴム用途、特に、増粘、懸濁、乳化、安定化、膜形成及びゲル形成が必要である製紙産業で有用であるアルギン、TKP及びグアーゴムの新規なブレンドを開示している。

【0018】

US 3, 997, 703は、プルランを含む少なくとも一つの層と、オレフィン及び／又はビニル化合物のホモポリマー及びコポリマー、ポリエステル、ポリアミド、セルロース、ポリビニルアルコール、ゴム塩酸塩、紙ならびにアルミ箔からなる層からなる群より選択される少なくとも一つの層とを有する多層成形プラスチックを開示している。

【0019】

GB 1, 533, 301は、水溶性ジアルデヒド多糖類をプルランに添加することによってプルランの耐水性を改善する方法を記載している。

【0020】

また、GB 1 559 644が、プルラン製品の耐水性を改善する方法を記載している。改良された製品は、(a) プルラン又はその水溶性誘導体と、(b) ポリウロニド又はその水溶性塩との混合物又は成形組成物を二価又は多価の金属イオンの水性溶液又はアルコール性溶液と接触させることを含む方法によって製造される。

【0021】

これらの特許ではカプセルが挙げられるか、特許請求されているが、それらの組成は、硬化能力を十分に有しないか、全く有しない。その結果、これらの組成物は、工業規模でのハードカプセルの製造を許さず、従来の浸漬成形法によってプルランハードカプセルを製造する試みは記載されていない。

【 0 0 2 2 】

従来のプルランハードカプセルに関するもう一つの問題は、プレジョイントカプセルの高い開放力及び高い閉鎖力につながる不十分な表面滑り性能である。実際に、これらが、自動高速カプセル充填装置における良好な充填性能のための二つの主要パラメータである。充填工程中、充填装置が、極めて高いテンポでカプセルを開き、充填し、再び閉じる。高い開放又は閉鎖力は、未開口で打ち抜かれたカプセル端などの欠陥、ひいては頻繁な機械停止をまねくことがある。

【 0 0 2 3 】

したがって、本発明の目的は、従来の組成物の欠点を解消する改良されたプルラン組成物を提供することである。この目的は、独立請求項に記載の、膜形成組成物、単位用量の容器、カプレット、カプセル、水性溶液、浸漬成形法でハードカプセルを製造するための水性溶液の使用及びプルラン水性溶液からのハードカプセルの製造によって解消される。

【 0 0 2 4 】

本発明のさらなる有利な特徴、態様及び詳細が、従属項、明細書及び図面から明らかになる。請求項は、本発明を一般的なことばづかいで定義するための第一の非限定的な手法として理解されなければならない。

【 0 0 2 5 】

本発明は、プルラン及び硬化系を含む膜形成組成物を提供する。

【 0 0 2 6 】

驚くことに、好ましくはゲル化剤として作用するヒドロコロイド、もっとも好ましくは多糖類を含む非常に少量の硬化系の添加が、冷却による適切な硬化能力をプルラン溶液に付与して、従来の浸漬成形法によってハードプルランカプセルの製造を製造することができるようになることを見いだした。

【 0 0 2 7 】

好ましい実施態様では、膜形成組成物は、好ましくは、少なくとも1種のカチオンを含むカチオン含有塩をさらに含む。場合によっては、膜形成組成物は、少なくとも1種の金属イオン封鎖剤をさらに含むことができる。

【 0 0 2 8 】

本発明の態様では、膜組成物は、従来のハードゼラチンカプセルの製造に普通に使用されるような従来の浸漬成形法によってハードカプセルを製造するために使用される。

【0029】

本発明のさらなる態様では、カプセルを製造するための本発明の膜形成組成物を含む水性溶液が提供される。硬化系が、溶液を浸漬されたピン上で硬化させ、それにより、均一なカプセルシェル厚さを保証する。硬化系は、好ましくは、ゲル化剤、たとえば前記ヒドロコロイド又は多糖類ならびに場合によっては塩及び金属イオン封鎖剤からなる。

【0030】

組成物中のカチオン含有塩が、ゲル化剤の硬化能力を高めるように働く。好ましくは、塩は、カチオン、たとえば K^+ 、 Li^+ 、 Na^+ 、 NH_4^+ 、 Ca^{2+} 又は Mg^{2+} などを含む。カチオンの量は、プルラン水性溶液中で好ましくは3重量%未満、特に0.01～1重量%である。好ましい溶液中の塩濃度は、2%未満である。

【0031】

本発明のさらなる態様では、医薬品、獣医薬品、食品、化粧品又は他の製品、たとえば食品、アスピックもしくはゼリーを包むためのフィルムに使用するための、好ましくはソフト又はハードゼラチンカプセルのようなブレドース配合物のための組成物であって、プルラン組成物が水性溶液中で十分な硬化能力を有する組成物が提供される。

【0032】

本発明の特定の態様では、農薬、種子、薬（香）草（ハーブ）、食品、染料、医薬品又は着香料の単位剤形のための、本発明の膜形成組成物から製造される容器が提供される。好ましくは、そのような容器は、カプセル、特に医薬品カプセルである。カプセルのカプセル半部は、好ましくは、本発明の膜形成組成物の一つ以上の層でシールされる。カプセル半部は、好ましくは、液体融着法によってシールされる。本発明のカプセルは、好ましくは、充填されている生成物を低温で、好ましくは室温で放出することができる。

【 0 0 3 3 】

本発明のさらなる態様では、本発明の膜形成組成物に封入されたカプレットが提供される。

【 0 0 3 4 】

ゼラチン又はHPMCに比べ、次のようなプルランの利点を挙げることができる。

- ・非動物起源
- ・化学的改質がなく完全に天然
- ・発酵工程制御による、より高い品質の一定性
- ・膜の高い均質性及び透明度
- ・非常に低い酸素透過性。そのカプセルは、酸素に敏感な製品、たとえば魚油及び植物油の充填に特に有用である。
- ・ゼラチンよりも低い、比較的低い水分含量
- ・貯蔵における種々の性質、たとえば機械的性質及び溶解性が著しく安定

【 0 0 3 5 】

好ましくは多糖類に基づく硬化系のプルラン溶液への添加が、従来の浸漬法によるハードプルランカプセルの製造に合わせて特定の所望のゲル化性を適合させることを可能にする。そのようなカプセルの製造には、浸漬後にモールドピン上に残る膜形成性プルラン溶液がピンから流れ落ちないようにすることがきわめて重要である。そうしなければ、得られる膜は、所望の均一な厚さを有しなくなる。

【 0 0 3 6 】

したがって、本発明は、従来のハードゼラチンカプセルの製造に使用されるものと同じ装置を同じ範囲の処理条件で使用してハードプルランカプセルを製造することができるようにする。さらには、本発明の組成物から製造されるカプセルは、同じ寸法規格を有し、既存の充填機械の使用を可能にし、充填工程のために特定の新規な装置を要しない。

【 0 0 3 7 】

本発明の好ましい実施態様では、浸漬水性溶液中のプルランの濃度は、10～

60重量%、好ましくは10～50重量%、より好ましくは15～40重量%、もっとも好ましくは10～40重量%の範囲にある。

【0038】

種々の分子量のプルランが使用可能であるが、前記濃度及び浸漬温度（40～70℃）で100cps～2000cpsの粘度を有するプルランが好ましい。

【0039】

脱塩していないプルラン（日本の食品等級）は使用可能であるが、脱塩されたプルラン（日本医薬品賦形剤等級）が、その改善された機械的性質のため、好ましい。

【0040】

本発明の好ましい実施態様では、硬化系は、ヒドロコロイド又はヒドロコロイドの混合物を含む。

【0041】

相乗的性質を生む本発明に適当なヒドロコロイド又はその混合物は、天然の海藻、天然のシードゴム、天然の植物渗出物、天然の果実抽出物、生合成ゴム、ゼラチン、生合成加工デンプン又はセルロース系材料を含む群から選択することができ、好ましいものは多糖類である。

【0042】

本発明の好ましい実施態様では、多糖類は、アルギン酸塩、寒天ゴム、グアーゴム、ロカストビーンゴム（カロブ）、カラゲナン、タラゴム、アラビアゴム、ガッチゴム、カヤグランディフォリアゴム、トラガカントゴム、カラヤゴム、ペクチン、アラビアン（アラバン）、キサンタン、ゲラン、デンプン、コンニャクマンナン、ガラクトマンナン、フノラン及び他の細胞外多糖類を含む群より選択される。好ましいものは、細胞外多糖類である。

【0043】

本発明で使用するのに好ましい細胞外多糖類は、キサンタン、アセタン、ゲラン、ウェラン、ラムサン、フルセレラン、スクシノグリカン、スクレログリカン、シゾフィラン、タマリンドゴム、カードラン及びデキストランを含む群から選択される。

【 0 0 4 4 】

本発明のさらに好ましい実施態様では、硬化系のヒドロコロイドは、 κ -カラゲナンもしくはゲランゴム又はキサントランとロカストビーングムもしくはキサントランとコンニャクマンナンのような組み合わせである。

【 0 0 4 5 】

前記硬化系の中でも、 κ -カラゲナンとカチオンとの系及びゲランゴムとカチオンとの系が具体的に好ましい。これらは、低い濃度で高いゲル強度を生み、プルランとで良好な適合性を有する。

【 0 0 4 6 】

硬化剤の量は、本発明のプルラン水性溶液中、好ましくは0.01～5重量%、特に好ましくは0.03～1.0重量%の範囲である。

【 0 0 4 7 】

本発明のさらに好ましい実施態様では、金属イオン封鎖剤は、エチレンジアミン四酢酸、酢酸、ホウ酸、クエン酸、エデト酸 (edetic acid)、グルコン酸、乳酸、リン酸、酒石酸もしくはそれらの塩、メタホスファート、ジヒドロキシエチルグリシン、レシチン又は β -シクロデキストリン及びそれらの組み合わせを含む群から選択される。特に好ましいものは、エチレンジアミン四酢酸もしくはその塩又はクエン酸もしくはその塩である。

【 0 0 4 8 】

本発明のもう一つの実施態様では、金属イオン封鎖剤の量は、浸漬水性溶液の重量の好ましくは3%重量未満、特に0.01～1重量%である。

【 0 0 4 9 】

ゲランをゲル化剤として使用する場合、組成物は、好ましくは、カプセル溶解度を改善するための金属イオン封鎖剤を含む。好ましい金属イオン封鎖剤は、エチレンジアミン四酢酸もしくはその塩ならびにクエン酸及びその塩である。量は、好ましくは、溶液組成物の1%未満である。

【 0 0 5 0 】

本発明のプルラン組成物は、さらなる好ましい実施態様では、薬学的又は食品的に許容しうる着色剤を、膜の重量を基準にして0%～10%の範囲でさらに含

むことができる。着色剤は、アゾー、キノフタロンー、トリフェニルメタンー、キサンテンー又はインジゴイドー染料、鉄酸化物もしくは鉄水酸化物、二酸化チタンもしくは天然染料又はそれらの混合物を含む群から選択することができる。例は、パテントブルーV、アシッドブリリアントグリーンBS、レッド2G、アゾルビン、ボンソー4R、アマラント、D+Cレッド33、D+Cレッド22、D+Cレッド26、D+Cレッド28、D+Cイエロー10、イエロー2G、FD+Cイエロー5、FD+Cイエロー6、FD+Cレッド3、FD+Cレッド40、FD+Cブルー1、FD+Cブルー2、FD+Cグリーン3、ブリリアントブラックBN、カーボンブラック、酸化鉄ブラック、酸化鉄レッド、酸化鉄イエロー、二酸化チタン、リボフラビン、カロテン、アントシアニン、ウコン抽出物、コチニール抽出物、クロロフィリン、カンタキサンチン、カラメル又はベタニンである。

【0051】

本発明のプルラン組成物は、さらなる好ましい実施態様で、少なくとも1種の薬学的又は食品的に許容しうる可塑剤又は着香料をさらに含有することができる。

【0052】

本発明のさらに別の好ましい実施態様で、プルラン容器、たとえばカプセルを適当なコーティング剤、たとえばセルロースアセタートフタラート、ポリビニルアセタートフタラート、メタクリル酸ゼラチン、ヒプロメロースフタラート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタラート、ヒドロキシアルキルメチルセルロースフタラート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセタートスクシナート又はそれらの混合物でコーティングして、たとえば腸溶性を提供することもできる。

【0053】

本発明の好ましい実施態様では、膜形成組成物は、1種以上の界面活性剤をさらに含む。

【0054】

組成物中の界面活性剤は、カプセル表面特性を、カプセルが従来の自動高速力

プセル充填装置で十分に働くように改善する。

【 0 0 5 5 】

驚くことに、医薬品又は食品品質の選択された界面活性剤の少量の添加により、プルラン膜表面滑り性能を劇的に改善して、その結果、カプセル開放力及び閉鎖力を充填装置に必要な範囲にすることができることを見いだした。

【 0 0 5 6 】

したがって、本発明は、プルラン、硬化系及び界面活性剤を含有する、改善された表面性質を有するハードプルランカプセルのための組成物ならびにカプセルを製造するための前記膜形成組成物の水性溶液を提供する。

【 0 0 5 7 】

これらの好ましい水性の溶液により、ハードゼラチンカプセルと同様に従来の浸漬成形法によって良好な充填性能を有するハードプルランカプセルを製造することができる。

【 0 0 5 8 】

非改質プルランカプセル膜に認められるさらなる欠点は、手で触ったときのその接着性及び粘着性である。プルランの急速な再吸湿性が、カプセル膜を手で30秒以上もっただけで感知される粘着性をもたらす。

【 0 0 5 9 】

さらなる欠点は、カプセル膜を飲み込んだ際、膜が舌、口蓋（口の上側）、喉又は食道に付着し、従来のゼラチン膜カプセルとの比較で劣るとき、顕著になる。

【 0 0 6 0 】

患者のコンプライアンスが従来のハードゼラチンカプセルの大きな利点であり、カプセル経口剤形に関する患者の好みにおける重要な要因として「飲み込み易さ」を挙げるいくつかの市場研究によって裏付けられている。

【 0 0 6 1 】

驚くことに、プルランカプセル膜に認められるこの欠点を解決するため、プルランカプセル膜中の界面活性剤含有が、カプセルを取り扱い、飲み込むためのに許容しうる一時的な撥水面を提供することがわかった。さらには、選択される界

面活性剤を0.5～100ミクロンの範囲の透明なコーティングとして外部から適用してもよい。選択される界面活性剤は37℃で水溶性である。

【0062】

組成物中のプルランは、ハードカプセル製造のための基材である。界面活性剤を含む水性溶液中のプルランの好ましい濃度は10～40%である。

【0063】

界面活性剤とで使用するのに好ましいゲル化剤は、溶液中の濃度が0.05～3%のκ-カラゲナン及びゲランである。

【0064】

組成物中の界面活性剤は、カプセル表面滑り性能、ひいては充填装置でのカプセル充填性能を改善することを目的とする。界面活性剤は、カチオン性、アニオン性、非イオン性又は両性であることができ、好ましくは、医薬品及び食品品質の、たとえばナトリウムラウリルスルファート(SLS)、ジオクチルナトリウムスルホスクシナート(DSS)、ベンザルコニウムクロリド、ベンゼトニウムクロリド、セトリミド(トリメチルテトラデシルアンモニウムブロミド)、脂肪酸糖エステル、グリセリルモノオレアート、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、ポリビニルアルコール、ジメチルポリシロキサン、ソルビタンエステル又はレシチンから選択することができる。その量は、プルランを基準にして、好ましくは0.01%～3%である。

【0065】

本発明の前記及び他の特徴は、以下の例及び添付図面を参照することによってよりよく理解されよう。

【0066】

【実施例】

限定的でない以下の例及び試験が、プルランカプセル製造及び性質を実証する。さらに、これらの例は、ハードカプセルの製造、表面滑り性能及びカプセル充填の改善を実証する。

【0067】

例1

プルラン（P I - 2 0、日本医薬品賦形剤等級）粉末 1. 0 kg を κ -カラゲナン 1 0 g と混合した。脱イオン水 4. 0 kg に、室温で攪拌しながら、酢酸カリウム（溶液中 0. 2 重量%）2 0 g を加えたのち、前記混合物（溶液中プルラン 2 0 % 及びカラゲナン 0. 2 %）を加えた。溶解させるのに長い時間を要する塊の形成を避けるため、粉末添加及び攪拌の速度は非常に速くするべきである。溶液を攪拌しながら 7 0 °C まで加熱してカラゲナン及びプルランを完全に溶解させた。成分を直接 7 0 °C で溶解させることもできるが、プルランが塊になる傾向があるかに高くなる。

【 0 0 6 8 】

このようにして調製したプルラン溶液をゆっくり攪拌しながら脱泡したのち、従来のハードゼラチンカプセル製造装置のパイロット機の浸漬皿に注加した。浸漬プルラン溶液を 6 0 °C に維持しながら、従来の方法にしたがって、従来のハードゼラチンカプセルと同じ寸法規格でサイズ 0 の天然な透明ハードプルランカプセルを製造した。

【 0 0 6 9 】

例 2

プルラン（P I - 2 0）粉末 1. 0 kg をゲラン 6 g と混合した。脱イオン水 4. 0 kg に、室温で攪拌しながら、酢酸カリウム 2 0 g（溶液中 0. 4 重量%）及びエチレンジアミン四酢酸二ナトリウム塩 2 g（溶液中 0. 0 4 重量%）を加えたのち、前記混合物（溶液中プルラン 2 0 % 及びゲラン 0. 1 2 %）を加えた。ゲラン及びプルランを完全に溶解させるため、溶液を攪拌しながら 7 5 °C まで加熱した。

【 0 0 7 0 】

このようにして調製したプルラン溶液をゆっくり攪拌しながら脱泡したのち、従来のハードゼラチンカプセル製造装置のパイロット機の浸漬皿に注加した。浸漬プルラン溶液を 6 0 °C に維持しながら、従来の方法にしたがって、従来のハードゼラチンカプセルと同じ寸法規格でサイズ 0 の天然な透明ハードプルランカプセルを製造した。

【 0 0 7 1 】

崩壊試験結果

【 0 0 7 2 】

【表 1】

表 1: 崩壊試験結果

(USP XXIII 1995-<701> 崩壊に準拠):

カプセル	例 1	例 2
カプセル内容物放出時間	3.0 分	2.0 分
完全崩壊時間	10.0 分	11.8 分

【 0 0 7 3 】

37℃の脱イオン水中のアセトアミノフェンを充填したカプセルの溶解試験結果 (USP XXIII溶解) を図 1 に示す。

【 0 0 7 4 】

例 3

プルラン膜滑り性能の改善

室温の脱イオン水 400g に、SLS 0.05g (500ppm/プルラン)、 κ -カラゲナン 1g (0.2%)、酢酸カリウム 1.25g (0.25%) 及びプルラン 100g (20%) を攪拌しながら分散させた。この混合物を攪拌しながら 70℃ に加熱して可溶化を完了したのち、脱泡するために攪拌を抑えた。次に、溶液を厚さ 4mm のガラス板に流延して室温条件で乾燥させたのち、厚さ約 100 μ m のプルラン膜を形成した。

【 0 0 7 5 】

ゼラチン製造業者によって一般に使用される方法である傾斜面での試験によってプルラン膜の滑り性能を評価した。この方法は、膜コーティングガラス板と別の膜コーティングガラス板との間で、膜どうしが接する状態で滑りを誘発するのに要するガラス板の最小傾斜角を測定する。結果として、滑り角が小さければ小さいほど、膜滑り性能は高い。

【0076】

表2に示す界面活性剤含量で前記例を繰り返した。

【0077】

表2には、種々の界面活性剤及び量の場合の滑り性能をまとめた。

【0078】

【表2】

表2 : プルラン滑り性能 (°)

界面活性剤	No	500 ppm	1000 ppm	5000 ppm
SLS	29	9	5	6
加水分解脱油レシチン		9	9	7
ポリソルベート 20		12	12	
ポリソルベート 80		10	9	
ソルビタンラウラート		10	8	
ソルビタンオレアート		9	7	

【0079】

例4

プルランカプセルの製造及び性能

室温の脱イオン水142リットルに、加水分解脱油レシチン20g(500ppm/プルラン)、 κ -カラゲナン363g(0.2%)及びプルラン40kg(22%)を攪拌しながら分散させた。この混合物を攪拌しながら70℃に加熱して完全に可溶化させた。次に、あらかじめ適量の水に溶解しておいた酢酸カリウム455gを溶液に加えた。TiO₂800g、熱湯3リットル及び調製したプルラン溶液3リットルから高せん断によって製造したスラリーを溶液に加えて白い不透明なカプセルを製造した。脱泡したのち、溶液を最終的に60℃で安定化した。

【0080】

同一の調製を再び実施した。二つの調製物を従来のハードゼラチンカプセル製

造機に供給したのち、ハードゼラチンカプセルと同様な方法で白い不透明なハードプルランカプセルを製造した。

【0081】

参照として、組成中に界面活性剤を含まない透明なプルランハードカプセルを前記と同様な方法で製造した。

【0082】

界面活性剤の添加によるハードプルランカプセルの改良を、表3にまとめたデータによって示し、充填装置KGF400での充填試験によって確認した。

【0083】

【表3】

表3

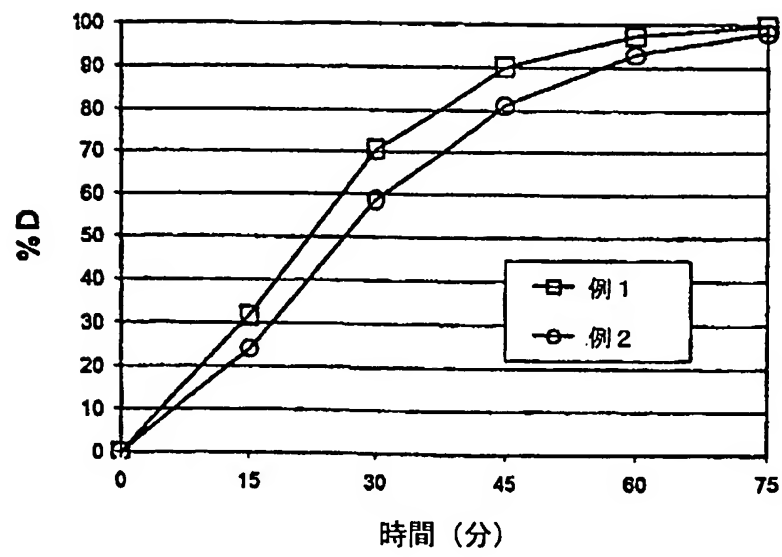
カプセル	閉じられたカプセルを 開けるのに要する力	閉鎖力
例2のカプセル	12 g	6.0 N
参照カプセル	36 g	7.6 N

【図面の簡単な説明】

【図1】

37℃の脱イオン水中のアセトアミノフェンを充填した本発明のカプセルの溶解試験結果（USP XXIII溶解）を示すグラフである。

【図1】



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Form BCT/SAWZ10 (second sheet) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/EP 00/06843

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 0 328 317 A (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES) 16 August 1989 (1989-08-16) example 3 ---	1, 6, 13, 35-37
X	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 17, no. 232 (C-1056), 12 May 1993 (1993-05-12) & JP 04 363332 A (MITSUBISHI RAYON) abstract & DATABASE WPI Week 199305 Derwent Publications Ltd., London, GB; AN 1993-039394 abstract ---	1
X	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 17, no. 376 (C-1084), 15 July 1993 (1993-07-15) & JP 05 065222 A (FUJII CAPSULE), 19 March 1993 (1993-03-19) abstract & DATABASE WPI Week 199316 Derwent Publications Ltd., London, GB; AN 129084 abstract ---	1-30
A	US 3 784 390 A (HIROMI HIJIYA ET AL.) 8 January 1974 (1974-01-08) cited in the application ---	

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Intern. of Application No
PCT/EP 00/05843

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
JP 53079972	A	14-07-1978	NONE	
US 4623394	A	18-11-1986	JP 1843452 C	12-05-1994
			JP 5049705 B	27-07-1993
			JP 60219238 A	01-11-1985
			FR 2562899 A	18-10-1985
			GB 2162528 A, B	05-02-1986
EP 328317	A	16-08-1989	CN 1036967 A	08-11-1989
			JP 1289457 A	21-11-1989
JP 04363332	A	16-12-1992	NONE	
JP 05065222	A	19-03-1993	NONE	
US 3784390	A	08-01-1974	JP 48051777 A	20-07-1973
			JP 52006346 B	21-02-1977
			AR 200845 A	27-12-1974
			AR 200858 A	27-12-1974
			AU 468995 B	29-01-1976
			AU 4457672 A	17-01-1974
			BE 786574 A	16-11-1972
			CA 1007415 A	29-03-1977
			CH 564574 A	31-07-1975
			DE 2235991 A	08-02-1973
			ES 405103 A	16-11-1975
			FI 54133 B	30-06-1978
			FR 2147112 A	09-03-1973
			GB 1374199 A	20-11-1974
			IT 1048891 B	20-12-1980
			NL 7210152 A, B,	25-01-1973
			NO 138662 B	10-07-1978
			PH 9411 A	11-11-1975
			SE 384517 B	10-05-1976
			SU 591152 A	30-01-1978
			ZA 7205017 A	25-04-1973

フロントページの続き

(51) Int. Cl. ⁷	識別記号	F I	テ-マ-ト' (参考)
A 6 1 K 47/04		A 6 1 K 47/04	
47/06		47/06	
47/12		47/12	
47/14		47/14	
47/18		47/18	
47/20		47/20	
47/22		47/22	
47/24		47/24	
47/26		47/26	
47/34		47/34	
47/36		47/36	
47/38		47/38	
47/40		47/40	
47/42		47/42	
47/46		47/46	
C 0 8 J 5/18	CEP	C 0 8 J 5/18	CEP
C 0 8 K 3/38		C 0 8 K 3/38	
5/09		5/09	
5/16		5/16	
(81) 指定国 EP(AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, I T, LU, MC, NL, PT, SE), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), CA, CN, ID, JP, KR, MX, US			
(72) 発明者 カド, ドミニク			
フランス国、エフ-68000 コルマル,			
リュ・デ・アメリカン 11			
(72) 発明者 エ、クシオンヴェイ			
フランス国、エフ-68280 アンドロシム,			
リュ・デュ・ジュラ 3			

Fターム(参考) 4C076 AA53 AA54 AA56 AA58 AA60
BB01 DD04 DD05 DD07 DD08
DD09 DD15 DD19 DD21U
DD22L DD26L DD29U DD30U
DD34U DD41L DD43L DD48F
DD51L DD55F DD57F DD59U
DD60U DD61U DD63F DD63L
DD66L DD68F DD69U EE06L
EE07K EE23F EE27F EE30H
EE33K EE36H EE38H EE39L
EE58H EE58U FF27 FF28
FF29 FF35 FF36 FF43 FF53
GG16
4F071 AA29 AA67 AA73 AA74 AA78
AB25 AC09 AC10 AC12A
AE02A AE09 AE10 AE22
AF01 AF52 AH05 AH19 BB01
BC01 BC07
4J002 AB043 AB051 AB052 AB053
BE023 CP033 DA037 DE117
DE137 DH026 DK006 EF036
EF066 EG016 EG056 EH058
EN116 EQ017 EV258 EW046
FD097 FD203 FD313 FD318
GB00 GG01 HA04